

氏名	白石 一郎
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第3465号
学位授与年月日	平成10年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当者
学位論文名	Mechanism of circulatory shock induced by monoclonal antibody against neutrophils (抗好中球抗体による循環ショックの作用機序)
論文審査委員	主査教授 井上 正康 副主査教授 北川 誠一 副主査教授 浅田 章

論文内容の要旨

【目的】

ラット流血中の好中球を選択的に枯渇させる抗好中球モノクローナル抗体は各種病態における本細胞の意義を解明するための強力な武器として利用されている。正常個体の循環動態に及ぼす好中球の意義を知る目的で、本抗体を用いて解析した結果、本抗体が強力な降圧作用を示すことを見だし、その作用機序を検討した。

【材料と方法】

- ①ラットにモノクローナル抗好中球抗体であるRP3及びRP1、対照として腹水X63を静脈内投与し、循環動態と好中球の変化を経時的に解析した。
- ②本降圧作用のメカニズムを解明するために、6時間前にRP3を腹腔内投与して流血中の好中球を枯渇させた。本ラットに正常ラット由来の好中球を静脈内投与し、循環動態を経時的に解析した。
- ③RP3の降圧作用に対する長時間作動型superoxide dismutase(SOD)、Platelet activating factor(PAF)阻害剤、及びNO合成阻害剤の影響を検討した。
- ④本循環病態における動脈内cGMP、cAMP、及び血漿中の $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ の濃度に対するRP3の作用を経時的に解析した。

【結果】

- ①RP3は好中球を選択的に枯渇させたが、RP1及びX63にはそのような作用は認められなかった。
- ②本抗体の循環動態に及ぼす影響を解析した結果、RP3は容量依存性に急激な血圧下降を誘起した。一方、RP1及びX63にはそのような作用は認められなかった。
- ③本降圧作用は N^G -nitro-L-arginine(LNNA)感受性の初期相と非感受性の後期相からなる二相性パターンを示した。
- ④本降圧反応前後における、血漿中の $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ の濃度は殆ど変化しなかった。
- ⑤本降圧反応前後における動脈内cGMP濃度は増加した。
- ⑥本降圧作用はPAF阻害剤で完全に抑制された。
- ⑦本降圧作用は、SODの影響を受けなかった。
- ⑧解析の結果、本降圧反応は本抗体と反応した好中球と抵抗性血管の相互作用により生じるNO(初期相)及び他の代謝産物(後期相)により誘起されることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

好中球は生体防御に重要な細胞であり、各種炎症病態における多彩な役割が知られている。しかし、その循環動態に対する影響は尚不明な点が多い。ラットの流血中の好中球を選択的に枯渇させる抗好中球モノクローナル抗体(RP3)は好中球の病態生理学的意義を解析する上に有用であり、各種病態の解析に用いられてきた。本研究は、好中球の循環病態における役割を知る目的でラットにRP3を投与し、その循環動態を解析したものである。

RP3を用いて解析した結果、本抗体の静脈内投与により著明かつ特異的な降圧反応が誘起されることが判明した。一方、対照腹水や好中球枯渇作用を示さない抗好中球モノクローナル抗体にはこのような作用はみられなかった。循環血中から好中球が消失して降圧反応が誘起される時期には組織のミエロペルオキシダーゼ活性に変化が見られなかった。この所見は、本降圧反応には循環血中から消失した好中球が特定の臓器に集積する必要はないことを示唆する。また、本降圧反応時には動脈組織のcGMP濃度が有意に上昇することから、抵抗性血管局所でのNO産生増加が関与することが示唆された。本降圧反応におけるplatelet activating factor(PAF)の役割を知る目的でPAF受容体阻害剤TCV309を用いて解析した結果、本阻害剤がRP3の降圧作用を著明に抑制することが判明した。RP3の腹腔内投与により好中球を徐々に枯渇させたラットではRP3を静脈内投与しても降圧反応は起こらないが、これに正常好中球を静脈内輸血すると強い降圧反応が誘起された。動力学的解析の結果、本降圧反応はRP3と反応した循環血中の好中球が抵抗性血管床に接着してPAFを産生することにより誘起されることが示唆された。

本研究は、循環血中の好中球が過剰刺激されるとPAF依存性の低血圧性ショックを誘起することを示したものであり、循環病態における好中球の新たな役割を示唆するものである。よって、著者は博士(医学)の学位を授与されるに値するものと判定された。